

Evaluasi Penggunaan Obat Antimuntah pada Pasien Retinoblastoma Anak yang Menjalani Kemoterapi di Rumah Sakit Kanker “Dharmais”

DINIYAH SITI RAHMAH

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta

ABSTRACT

Chemotherapy is one of many cancer treatment for children. The biggest frequency of the side effects from post chemotherapy are nausea and vomiting from the minor to the cause of dead. This study is to compiled data of the effectiveness of antiemetic to children with retinoblastoma whose experienced chemotherapy and to study the tolerance factor of the side effect. This study were using the retrospective method by compiling data from the medical record with period of January 2003-February 2008 under two types of protocols which are protocol A (first) and protocol B (second) which fulfilled the inclusion criteria. The result of this study are : 1) patient whose are adjusted to the antiemetic based on the chemotherapy agent amounted to 23,81%; 2) antiemetic B protocol contains of Ondansetron and Deksamethasone proved to be effective for curing the emesis on the children with retinoblastoma and under chemotherapy.

Key words : Retinoblastoma, Chemotherapy, Antiemetic

ABSTRAK

Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan kanker pada anak. Efek samping dengan frekuensi yang terbesar pascakemoterapi yaitu gangguan mual dan muntah, dari yang ringan hingga menyebabkan kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas obat antimuntah pada anak dengan retinoblastoma yang menerima kemoterapi dan sejauh mana obat-obatan tersebut dapat menolerir efek samping ini. Metoda penelitian yang dilakukan bersifat retrospektif dengan mengambil data rekam medis dari Januari 2003 hingga Februari 2008 dan dengan 2 jenis protokol yang berbeda, yaitu protokol A (pertama) dan protokol B (kedua/baru) yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil dari penelitian ini, yaitu pasien yang mendapatkan kesesuaian dalam pemilihan antiemetik berdasarkan agen kemoterapi yang diberikan sebesar 23,81%. Protokol antiemetik B yang terdiri dari Ondansetron dan Deksametason efektif untuk mengatasi peristiwa emesis pada anak yang terkena retinoblastoma dan sedang menjalani kemoterapi.

Kata kunci: retinoblastoma, kemoterapi, antiemetik

PENDAHULUAN

Pada saat seorang anak dinyatakan terkena kanker, sebagai konsekuensinya anak ini harus diobati. Salah satunya dengan cara kemoterapi. Efek samping yang berat sering timbul pada pasien pascakemoterapi dan sering kali tidak dapat ditoleransi oleh pasien, bahkan menimbulkan kematian. Frekuensi efek samping yang paling besar adalah gangguan mual dan muntah. Gangguan ini bervariasi tingkatannya, dari yang ringan sampai kematian, akibat dehidrasi dan kekurangan zat makanan. Kejadian mual dan muntah sangat bervariasi pada kasus kemoterapi. Oleh karena itu, peran farmasi sangat dibutuhkan dalam penatalaksanaan gangguan ini, untuk terwujudnya terapi yang rasional (*appropriate, effective, safe & convenient*) serta meningkatkan kualitas dan umur harapan hidup pasien kanker. Retinoblastoma merupakan kanker pada anak dengan insidens tertinggi kedua di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” setelah leukemia. Berdasarkan perihal di atas maka perlu dilakukan penelitian

ALAMAT

KORESPONDENSI

Diniyah Siti Rahmah,
Komp. Karya Indah Village
2 Blok B - 14, Jurang
Mangu Timur Cipadu
Tangerang 15222, e-mail:
dinikayla_rahmah@yahoo.
com

tentang efektivitas obat antimuntah pada pasien anak dengan retinoblastoma yang menerima kemoterapi. Penelitian ini juga dimaksudkan untuk mengetahui sejauh mana obat-obatan tersebut dapat menolerir efek samping terbesar dari kemoterapi.

MATERI DAN METODE

Ini merupakan penelitian retrospektif yang mengambil data dari rekam medis. Kriteria inklusi meliputi semua pasien anak yang terkena retinoblastoma dan menjalani kemoterapi dalam kurun waktu Januari 2003 sampai dengan Februari 2008, dengan catatan data rekam medisnya lengkap. Hasil yang diperoleh selanjutnya dianalisis secara deskriptif.

HASIL

Dalam kurun waktu Januari 2003 – Februari 2008, ada 2 jenis protokol retinoblastoma yang digunakan. Protokol pertama terdiri dari Vincristine (VCR), Ifosfamide (IFD), dan Actinomycin D (ACD). Sementara, protokol kedua terdiri dari Vincristine (VCR), Etoposide, dan Carboplatin. Terdapat 12 (54,6%) pasien yang menggunakan protokol pertama dan 10 (45,4%) pasien yang menggunakan protokol kedua.

Jenis antiemetik yang digunakan dalam kurun waktu tersebut juga bermacam-macam, antara lain adalah Ranitidine (golongan antagonis Histamin H₂), Ondansetron (golongan antagonis serotonin), Deksametason (golongan kortikosteroid), dan Metoklopramid (golongan antagonis dopamin). Dijumpai ada 5 pasien yang menggunakan Ranitidine secara intravena, 16 pasien yang menggunakan Ondansetron secara intravena, 10 pasien yang menggunakan kortikosteroid dengan perincian 4 pasien menggunakan secara intravena dan 6 pasien menggunakan secara diminum. Selanjutnya adalah Metoklopramid yang digunakan oleh 9 pasien dengan perincian 7 pasien diberikan secara intravena dan 2 pasien lagi diberikan secara diminum.

Pasien yang menerima kesesuaian dalam pemilihan antiemetik berdasarkan agen kemoterapi yang diberikan sebesar 23,81% dengan antiemetik ondansetron dan deksametason untuk mencegah timbulnya muntah akibat agen kemoterapi level berat.

Tidak seluruh pasien menerima antiemetik pre-kemoterapi. Terdapat 2 (15,4%) pasien yang tidak mendapatkan antiemetik sebelum menjalani kemoterapi.

Jenis antiemetik yang diberikan kepada pasien yang menjalani kemoterapi dan keluhan emesis [*acute emesis* (<24 jam) serta *delayed emesis* (>24 jam)] dapat dilihat pada tabel 1. Sementara, jika dilihat kejadian emesisnya, menurut protokol kemoterapi yang diberikan, dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 1: Jenis antiemetik yang diberikan berikut keluhan emetikanya

Antiemetik yang Didapat Pasien	Jumlah Pasien	Keluhan Emesis (<24 jam)	Keluhan Emesis (>24 jam)	Tidak Emesis
O	4	-	4	-
M	4	3	1	-
O+D	5	-	1	4
O+M	2	1	1	-
O+R	1	1	-	-
D+M	1	1	-	-
O+D+R	3	1	1	1
O+D+R+M	1	1	-	-
Total	21	8	10	5

Keterangan:

O : Ondansetron, M : Metoklopramide, D : Deksametason, R : Ranitidin

Tabel 2: Distribusi pasien yang mendapat golongan kemoterapi dan antiemetik yang sama

Jumlah Pasien	Golongan Kemoterapi	Level Emetogenitas	Golongan Antiemetik	Kejadian Emesis Ada	Emesis Tidak
2	VA-PD-AA	R-S-B R-S-B	SA	2	-
3	VA-AA-AA	R-B-B R-S-B R-B-B	DA	3	-
2	VA-AA-PD	R-S-B R-S-B	KAH-SA	2	-
5	VA-PD-AA	R-S-B R-S-B R-S-B R-S-B R-S-B	SA-K	-	5
2	VA-AA-AA	R-B-B R-B-B	DA-SA	2	-
1	VA-PD-AA	R-S-B	SA-KAH	1	-
1	VA-AA-AA	R-B-B	DA-K	1	-
2	VA-AA-AA	R-B-B R-B-B	SA	2	-
1	VA-AA-AA	R-B-B	SA-AH	1	-
1	VA-PD-AA	R-S-B	DA	1	-
1	VA-AA-AA	R-B-B	SA-DA-KAH	1	-

Keterangan:

VA : Vinca Alkaloid, AA : Alkylating Agent, PD : Podophyllotoxin Derivate
K : Kortikosteroid, SA : Serotonin Antagonist, AH : Antagonis Histamin H₂,
DA : Dopamin Antagonist, R : Ringan, S : Sedang, B : Berat

DISKUSI

Kondisi kesehatan pasien yang baik merupakan salah satu faktor pendukung pengobatan sehingga menjadi lebih efektif. Kombinasi dari tiga atau lebih obat sitostatika sering digunakan, lazimnya obat dengan mekanisme dan titik kerja pada siklus pertumbuhan sel tumor yang berlainan. Dengan demikian, daya kerjanya saling dipotensiasi dan terjadinya resistensi dihindari atau diperlambat. Begitu pula dosis masing-masing yang juga

dapat dikurangi dan efek toksis seluruhnya menjadi kurang hebat. Pemberian antiemetik sebelum kemoterapi umumnya diberikan secara intravena, meskipun dapat pula diberikan secara per oral bila pasien tidak muntah, seperti Deksametason, Domperidone, dan Promethazine.

Pada penelitian ini, pemilihan rute pemberian antiemetik sudah tepat, yaitu melalui intravena pada pasien yang mengalami mual muntah yang berat. Melalui rute ini, obat dapat lebih cepat bekerja karena langsung masuk ke aliran darah. Secara per oral dapat dilakukan pada pasien anak yang tidak mengalami mual muntah berat dan mampu menelan obat.

Dari penelitian ini juga diperoleh data bahwa pasien mendapatkan kesesuaian dalam pemilihan antiemetik berdasarkan risiko muntah dari agen kemoterapi yang mereka dapatkan, yaitu sebesar 23,81%, dengan antiemetik yang paling efektif dalam mencegah timbulnya muntah, yaitu Ondansetron yang dikombinasi dengan Deksametason. Walaupun antiemetik tunggal seperti Ondansetron juga memenuhi standard pengobatan, dalam standard pengobatan muntah obat tersebut dapat diberikan secara tunggal bila pasien mengalami risiko muntah sedang. Golongan antagonis serotonin dapat diberikan sebagai agen tunggal pada level muntah sedang. Untuk risiko muntah tinggi dapat diberikan Aprepitant + Deksametason, atau Serotonin antagonist + Dexametason ataupun Metoklopramid + Deksametason. Penggunaan Ondansetron sebagai agen tunggal untuk mengatasi *delayed emesis* kurang bagus. Jadi, untuk mengurangi risiko *delayed emesis* dapat dikombinasi dengan Deksametason. Pada pasien dengan protokol baru mereka mendapatkan pre-medikasi berupa pemberian antiemetik sebelum kemoterapi. Antiemetik tersebut dapat membantu mencegah timbulnya muntah setelah pasien menjalani kemoterapi. Hasilnya dapat terlihat jelas pada pasien nomor 24, 26, dan 29 yang sama sekali tidak mengalami muntah. Hal ini dikarenakan pasien tersebut menerima antiemetik Ondansetron dan Deksametason. Antiemetik tersebut sesuai dengan regimen kemoterapi yang mereka dapatkan dengan risiko muntah berat. Faktor lain yang mendukung pengobatan yaitu kondisi kesehatan pasien yang sangat baik sehingga dapat menunjang pengobatan menjadi lebih baik dan efektif. Dengan tidak adanya muntah atau emesis pada pemberian obat maka dapat dikatakan bahwa antiemetik yang mereka dapatkan sangat efektif mencegah timbulnya muntah pascakemoterapi.

Permasalahan yang sering terjadi adalah muntah tipe akut dan tipe tertunda. Muntah tipe akut (*acute emesis*) didefinisikan sebagai mual dan muntah yang terjadi dalam kurun waktu 24 jam setelah pemberian regimen kemoterapi. Waktu yang paling berisiko timbulnya muntah yaitu dari jam pertama hingga jam ke-enam setelah

kemoterapi dengan berbagai macam agen kemoterapi. Sedangkan muntah tipe tertunda (*delayed emesis*) yaitu muntah yang timbul pada ≥ 24 jam setelah kemoterapi. *Delayed emesis* ini lebih sering terjadi pada pasien yang menerima Cisplatin, Carboplatin (Paraplatin), atau Cyclophosphamide (Cytoxan, Neosar). Pada beberapa pasien, *delayed emesis* muncul lebih awal dalam waktu kurang dari 24 jam.

Pada tipe muntah akut, untuk regimen kemoterapi yang biasanya menimbulkan risiko muntah sedang sampai tinggi dianjurkan untuk penggunaan antiemetik kombinasi. Seperti, kombinasi Antagonis serotonin + Deksametason + Aprepitant untuk risiko muntah tinggi, serta Antagonis serotonin dan Deksametason untuk risiko sedang. Untuk regimen kemoterapi dengan risiko muntah rendah dapat digunakan antiemetik tunggal seperti kortikosteroid atau antagonis serotonin ataupun tidak diperlukan antiemetik bila risiko muntah sangat rendah. Hal ini sesuai dengan protokol antiemetik B.

Delayed emesis biasanya terjadi setelah pemberian dosis tinggi dari agen kemoterapi Cisplatin (≥ 600 mg/m²), Carboplatin (≥ 300 mg/m²), Cyclophosphamide (≥ 600 mg/m²), atau Doxorubicin (≥ 50 mg/m²). Kombinasi dosis tunggal pre-kemoterapi antara golongan 5-HT₃ Antagonis dan Deksametason biasanya digunakan sebagai terapi untuk mencegah terjadinya emesis pada pasien yang menerima kemoterapi dengan risiko muntah tinggi. Penambahan Aprepitant dapat meningkatkan pencegahan timbulnya muntah. Selain itu, pengobatan *delayed emesis* dapat dilakukan dengan pemberian Deksametason + Metoklopramid; Deksametason + Aprepitant. Untuk risiko muntah sedang dapat diberikan Deksametason sebagai antiemetik tunggal (Grunberg, 2004). Tetapi, pemakaian Aprepitant bila dikombinasi dengan Deksametason, menimbulkan interaksi, di mana AUC (Area Under Curve) deksametason meningkat pada hari ke-1 dan ke-5. Dosis yang sama pada Aprepitant diberikan dengan dosis Deksametason yang telah dikurangi. Oleh karena itu, AUC Deksametason sama dengan standard regimennya tanpa Aprepitant. Mekanisme yang terjadi yaitu karena Aprepitant merupakan penghambat menengah sitokrom P450 isoenzim CYP 3A4, dan dapat meningkatkan level kortikosteroid ini dalam waktu yang pendek dengan menghambat metabolismenya melalui CYP 3A4. Jadi, bila memakai regimen ini dianjurkan agar dosis pemakaian Deksametason dikurangi sekitar 50% bila dipakai bersama Aprepitant. Dianjurkan penggunaan Deksametason dengan dosis 12 mg pada hari ke-1 dan 8 mg pada hari ke-2-4.

Menurut pengobatan emesis, agen kemoterapi yang dilakukan di *UK Hospital* menyebutkan bahwa kombinasi metoklopramid dan deksametason merupakan pengobatan yang sangat efektif untuk muntah tipe tertunda.

Deksametason atau Lorazepam (hanya untuk anak >5 tahun) atau Promethazine dapat digunakan untuk mengobati emesis (Chandler Medical Center, 2002).

Penelitian yang dilakukan terhadap obat-obat kemoterapi yang memiliki potensial emetogenik tinggi dengan membandingkan 3 kombinasi antiemetik yaitu Ondansetron, Deksametason, dan Aprepitant, semuanya diberikan sebelum kemoterapi dengan penggunaan Ondansetron dan Deksametason sendiri. Dilaporkan bahwa grup yang menerima Aprepitant lebih baik dalam mengontrol muntah. Besarnya manfaat (kira-kira 50% mengurangi risiko muntah atau berupa medikasi untuk pertolongan) menunjukkan bahwa Aprepitant menjadi komponen penting dalam strategi manajemen antiemetik untuk kemoterapi dengan level emetogenik tinggi.

Dilakukan juga penelitian terhadap penggunaan Aprepitant pada kemoterapi dengan level emetogenik sedang terhadap 866 pasien yang menderita kanker payudara. Pasien-pasien tersebut menerima pengobatan dengan Antrasiklin dan Siklofosfamid serta kombinasi Aprepitant, Deksametason, dan Ondansetron yang diberikan sebelum kemoterapi hari ke-1. Kemudian diikuti dengan pemakaian Aprepitant saja pada hari ke-2 dan ke-3, atau kombinasi Ondansetron dan Deksametason pada hari ke-1, diikuti dengan pemakaian Ondansetron saja pada hari ke-2 dan ke-3. Respons yang dihasilkan sangat signifikan (tidak muntah atau memerlukan antiemetik) selama waktu 5 hari studi pada grup dengan Aprepitant dibandingkan grup kontrol (51% vs 42%).

Dalam tahun 2008 ini, di Eropa dan Amerika Serikat telah disetujui pemakaian neurokinin-1-reseptor melalui intravena. Fosaprepitant (Emend, Merck) merupakan *prodrug phosphoryl* larut air untuk Aprepitant yang kemudian akan diubah menjadi Aprepitant dalam 30 menit setelah pemberian secara intravena (Hesketh, 2008).

KESIMPULAN

Pemakaian protokol antiemetik B yang terdiri dari Ondansetron dan Deksametason ternyata efektif untuk mengatasi peristiwa emesis pada anak yang terkena retinoblastoma dan sedang menjalani kemoterapi. ❖

DAFTAR PUSTAKA

1. Adelaide Royal Hospital. 2004. *Medical Oncology Treatment Policy Guidelines 2004 8th Ed*. Diakses dari situs http://www.rah.sa.gov.au/download/chemotherapy_guidelines.pdf. tanggal 20 Juni 2008.
2. Buck, Marcia L. 1997. *Pediatric Pharmacotherapy A Monthly Newsletter for Health Care Professionals Children's Medical Center at the University of Virginia Volume 3 Number 9*. Diakses dari situs <http://www.pediatric.com/buletin/20060220-hw0gpy-buletin.pdf> tanggal 4 September 2008.
3. Cancer Consultant. 2005. *Managing Side Effect Treatment and Prevention Nausea and Vomiting*. Diakses dari situs http://patient.cancerconsultants.com/supportive_treatment.aspx?id=992 tanggal 20 Juni 2008.
4. Chandler Medical Center. 2002. *Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Guidelines for Adult and Pediatric Patients at UK Hospital*. Diakses dari situs http://www.hosp.uky.edu/pharmacy/formulary/criteria/chemoinduced_N-V.pdf tanggal 4 September 2008.
5. Diananda, Rama. 2007. *Mengenal Seluk Beluk Kanker*. Jogjakarta; Kata Hati. Hal 15-36; 224-225. Grunberg, Steven M, et all. 2004. *Management of Nausea and Vomiting*. Diakses dari situs <http://i.cmpnet.com/cancernetwork/handbook/pdf/38nausea.pdf>. tanggal 5 Mei 2008.
6. Hadianty, Mira. 2005. Pemeriksaan Pendahuluan Kadar Amikasin Dalam Darah Pada Pasien: Studi Kasus di RSKD Jakarta Periode Maret-November 2004. Jakarta; Fakultas Farmasi Universitas Pancasila (Skripsi).
7. Hesketh, Paul J. 2008. *Drug Therapy; Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting*. Diakses dari situs <http://content.nejm.org/cgi/reprint/358/23/2482.pdf> tanggal 4 September 2008.
8. National Cancer Institute (NCI). 2006. *Supportive Care Statement for Health Professional, Nausea and Vomiting*. Diakses dari situs <http://www.meb.unibonn.de/cancer.gov/CDR0000062747.html> tanggal 19 Juli 2008.
9. Rasjidi, Imam. 2007. *Kemoterapi Kanker Ginekologi Dalam Praktik Sehari-Hari*. Jakarta; Sagung Seto. Hal 1-12.
10. Septyaningrum, Dian P. 2007. Efektivitas Penggunaan Antiemetik Pada Pasien Kanker Payudara Yang Menjalani Kemoterapi di Instalasi Kanker Terpadu 'TULIP' RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Bulan Maret-April 2006 (Skripsi)
11. Solimando, Dominic A. 2004. *Drug Information Handbook For Oncology 4th Edition*. Ohio; Lexi-comp, Inc. Hal 265-270; 443; 625-628; 825.
12. Stockley, Ivan H. 2006. *Drug Interaction 7th Edition*. London; Pharmaceutical Press. Hal 802.
13. Suhadi, Rita, dkk. 2005. Evaluasi Penatalaksanaan Kasus Mual dan Muntah Paska Kemoterapi Kanker Payudara dan Serviks di RS. X Yogyakarta Periode 2004-2005. Diakses dari situs http://www.usd.ac.id/06/publ_dosen/far/rita.pdf tanggal 14 Agustus 2008.
14. Sukardja, I Dewa Gede. *Onkologi Klinik Edisi 2*. 2000. Surabaya; Airlangga University Press. Hal 65-66; 123-124; 209-214.
15. Taketomo, Carol K, et all. 2001. *Pediatric Dosage Handbook 8th Edition*. Ohio; Lexi-comp, Inc. Hal 307-309; 735-736.
16. Tehuteru, Edi S. 2007. *Tatalaksana Muntah Bagi Anak yang Menjalani Kemoterapi*. Diakses dari situs <http://www.dharmais.co.id> tanggal 5 Mei 2008.
17. Tim FKUI Farmakologi. 2003. *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Jakarta; FKUI. Hal 686-689.
18. Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja. 2007. *Obat-obat Penting Edisi 6; Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*. Jakarta; PT. Elex Media Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia. Hal 209.
19. Voute, P.A, et all, editor. 1998. *Cancer in Children: Clinical Management 4th Edition*. New York; Oxford University Press, Inc. Hal 79-80.